

IMIDAZOPYRIDINE COMPOUND AND PRODUCTION THEREOF

Patent number: JP2270873
Publication date: 1990-11-05
Inventor: SHIOKAWA YOICHI; NAGANO MASANOBU; ITANI HIROMICHI
Applicant: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO
Classification:
- **International:** **A61K31/435; C07D471/04; A61K31/435; C07D471/00;**
(IPC1-7): A61K31/435; C07D471/04
- **European:**
Application number: JP19900060856 19900312
Priority number(s): GB19890005762 19890313; GB19890024994 19891106

Report a data error here

Abstract of JP2270873

NEW MATERIAL: 8-{2-Methyl-6-[(S) or (R)-2-hydroxypropionyl amino]benzylamino}-3-(2-propynyl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine and its salt. **USE:** A drug. An antiulcer agent and acid-secretion suppressing agent. Useful as a remedy for gastric ulcer, duodenal ulcer, anastomatic ulcer, acute or chronic gastritis, cholera, etc. **PREPARATION:** The novel substance such as the compound of formula I can be produced by reacting a novel compound of formula II or its salt with a compound of formula III (R is protected OH; X is halogen) and subjecting the resultant compound of formula N or its salt to elimination reaction of the hydroxy-protecting group.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平2-270873

⑤ Int. Cl.⁵C 07 D 471/04
A 61 K 31/435

識別記号

1 0 8 E
ACL

庁内整理番号

8829-4C
7375-4C

④ 公開 平成2年(1990)11月5日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全8頁)

⑭ 発明の名称 イミダゾピリジン化合物およびその製造法

⑰ 特 願 平2-60856

⑱ 出 願 平2(1990)3月12日

優先権主張 ⑳ 1989年3月13日㉑ イギリス(GB)㉒ 8905762.4

㉓ 1989年11月6日㉔ イギリス(GB)㉕ 8924994.0

⑲ 発 明 者 塩 川 洋 一 大阪府茨木市穂積台9-814
 ⑲ 発 明 者 長 野 正 信 兵庫県川西市緑台4-6-19
 ⑲ 発 明 者 井 谷 弘 道 兵庫県神戸市東灘区本山南町6-1-22
 ⑰ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
 ⑰ 代 理 人 弁理士 青 木 高

明 細 書

1. 発明の名称

イミダゾピリジン化合物およびその製造法

2. 特許請求の範囲

1) 8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン、および

8-[2-メチル-6-{(R)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンよりなる群から選択されたイミダゾピリジン化合物およびその塩類。

2) 8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンである請求項1)に記載の化合物。

3) (i) 8-[2-メチル-6-{(S)-2-(保護されたヒドロキシ)プロピオニルアミ

ノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンまたはその塩類をヒドロキシ保護基の脱離反応に付して、8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンまたはその塩類を得るか、または

(ii) 8-[2-メチル-6-{(R)-2-(保護されたヒドロキシ)プロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンまたはその塩類をヒドロキシ保護基の脱離反応に付して、8-[2-メチル-6-{(R)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンまたはその塩類を得ることにより、8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミ

グゾ[1,2-a]ピリジンおよび8-[2-メチル-6-{(R)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンよりなる群から選択された化合物またはその塩類を得ることを特徴とするイミダゾピリジン化合物の製造法。

4) 有効成分として請求項1)に記載の化合物またはその塩類を含有する抗潰瘍剤並びに胃酸分泌抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

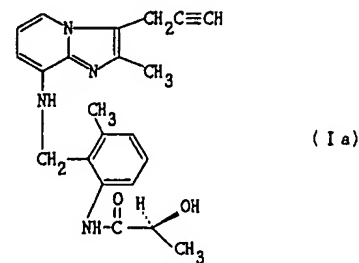
「産業上の利用分野」

この発明は抗潰瘍作用および胃酸分泌抑制作用を有し、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、急性胃炎、慢性胃炎、コレラ、パラチフス、旅行者下痢、クローン病、潰瘍性大腸炎等の潰瘍および下痢疾患の治療に有用なイミダゾピリジン化合物の一对の光学異性体、すなわち、8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンおよび

ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンおよび8-[2-メチル-6-{(R)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンおよびその塩類、その製造法、並びにそれを有効成分として含有する抗潰瘍剤並びに胃酸分泌抑制剤に関するものであり、医薬の分野において有用である。

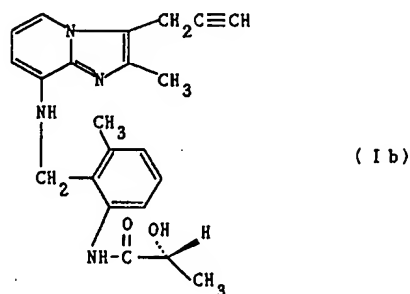
「課題を解決するための手段」

この発明のイミダゾピリジン化合物の一对の光学異性体は下記構造式(Ia)および(Ib)で示される。



-3-

[化合物(Ia): 8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン]、および

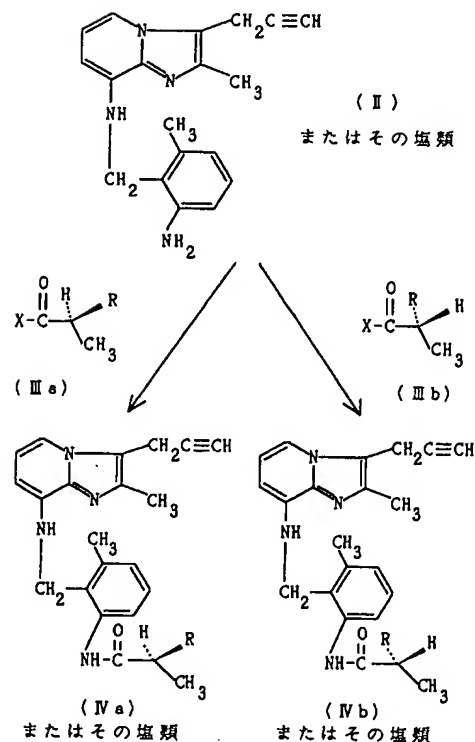


[化合物(Ib): 8-[2-メチル-6-{(R)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン]。

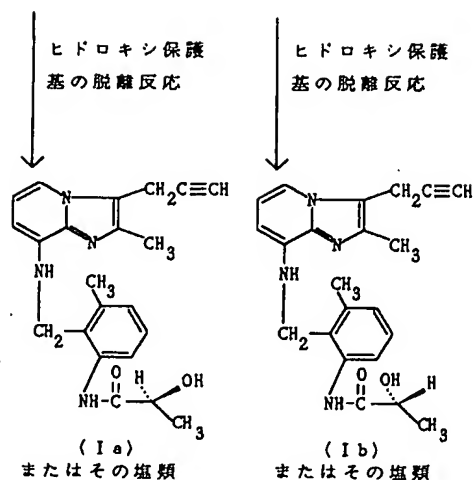
この発明によれば目的化合物(Ia)および(Ib)は下記製造法によって製造することができる。

-5-

-4-



-6-



(式中、Rは保護されたヒドロキシ基、
Xはハロゲンを意味する)。

目的化合物(Ia)および(Ib)の好適な塩類は常

-7-

目的化合物(Ia)および(Ib)またはそれらの塩類の製造法の反応は、明細書で後に開示した実施例の記載と実質的に同様に行うことができる。

原料化合物(II)またはその塩類は新規であり、例えば、明細書で後に開示した製造例に記載した方法で製造することができる。

「発明の効果」

この発明の目的化合物の有用性を示すために薬理試験結果を以下に示す。

Heidenhain 胃瘻犬におけるガストリン刺激

胃酸分泌に対する作用

試験方法：

予め18~24時間絶食した Heidenhain 胃瘻犬を覚醒下に懸垂式固定台に固定した。

生理食塩水を溶解したテトラガストリン溶液10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を0.1ml/kg/minの容量で桃側皮静脈(Cephalic vein)より持続注入した。15分毎に胃液を採取し胃液量が一定になった後(通常2時間以内)、薬物を1ml/kgの容量で経口投与した。

-9-

用の無毒性塩類であり、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩、例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

Rの好適な「保護されたヒドロキシ基」としては、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等の炭素原子1個ないし6個(好ましくは炭素原子1個ないし4個)を有する低級アルカノイルオキシ基、例えばメシルオキシ、トシルオキシ等のスルホニルオキシ基等のようなアシルオキシ基等が挙げられる。

好適な「ハロゲン」としてはフッ素、塩素、臭素および沃素が挙げられる。

-8-

投与後3時間までの間、15分毎に胃液を採取した。各胃液の容量を測定した後、0.1M NaOHを用い、pH7.0まで滴定した。

胃酸分泌量は $\mu\text{EqH}^+/15\text{min}$ で表わした。薬物の効果は投薬前後の胃酸分泌量の変化率で記載した。

試験化合物

(1) 8-[2-メチル-6-(*(S)*-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ)ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン。

試験結果

投与量3.2mg/kgにおける最大抑制率(%)

試験化合物	抑制率(%)
(1)	100

上記試験結果から明らかなように、この発明の目的化合物は抗潰瘍剤並びに酸分泌抑制剤として有用である。

-10-

治療のために、この発明の化合物は経口投与または非経口投与に適した有機もしくは無機固体状または液状賦形剤のような医薬として許容される担体と混合して、前記化合物を有効成分として含有する医薬製剤の形として使用することができる。医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠、溶液、懸濁液、エマルジョン等である。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝液およびその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

化合物の投与量は患者の年齢および条件によって変化するが、この発明の化合物は平均一回投与量約 5 mg、10 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg、1000 mg で潰瘍並びに下痢疾患の治療に有効である。一般的には 1 mg/個体と約 2000 mg/個体との間の量を 1 日当りに投与すればよいが、それ以上の量を 1 日当りに投与してもよい。

「実施例」

以下製造例および実施例に従ってこの発明を説明する。

-11-

を減圧下に留去する。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、沈殿を濾取して、8-アミノ-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(14.10 g)を得る。

IR (ヌjol) : 3410, 3275, 3170, 1625,
1550 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.05 (1H, t, J=3Hz), 2.43 (3H, s), 3.72 (2H, d, J=3Hz), 4.51 (2H, broad s), 6.27 (1H, dd, J=1Hz および 7Hz), 6.63 (1H, t, J=7Hz), 7.49 (1H, dd, J=1Hz および 7Hz)

製造例 2

8-アミノ-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(185mg)、製造例 3 と同様にして 2-メチル-6-アミノベンズアルデヒドをクロロギ酸メチルと反応させて製造した 2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンズアルデヒド(193mg) およびトリエチルアミン(1.4ml) の塩化メチレン(3.6ml) 中混合物に、塩化メチレン中の四塩化チタン(0.5M,

製造例 1

2,3-ジアミノピリジン(62.8 g) および 3-メシルオキシ-5-ヘキシン-2-オン(109.5 g) のメタノール(126ml) 中混合物を 20 時間還流する。メタノールを減圧下に留去後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次いで混合物を酢酸エチルで抽出して水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲル(310 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとアセトニトリルとの混液で溶出する。目的化合物を含む溶出液を合わせ、溶媒を減圧下に留去する。残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、生成する沈殿を濾取して、8-アミノ-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(18.42 g) を得る。

濾液の溶媒を留去して残渣を再度シリカゲル(120 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノールとの混液で溶出する。目的化合物を含む溶出液を合わせ、溶媒

-12-

2.5ml) を窒素雰囲気中 10°C で滴下する。混合物を同温で 4 時間攪拌後、混合物にクロロホルムと水とを加える。不溶物を濾去し、有機層を分取して硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去し、残渣をメタノール(4.2ml) に溶解する。

混合物に水素化ホウ素ナトリウム(44mg) を少量ずつ分割して加え、混合物を 4 時間攪拌する。混合物を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をジエチルエーテルで粉碎して、8-(2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルアミノ)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(185mg) を得る。

mp : 149-150°C

IR (ヌjol) : 3370, 3290, 1730, 1610,
1590 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.93 (1H, t, J=3Hz), 3.62 (3H, s),

-13-

-14-

3.86 (2H, d, J=3Hz), 4.35 (2H, d, J=5Hz),
5.43 (1H, t, J=5Hz), 6.25 (1H, d, J=7.5Hz),
6.70 (1H, t, J=7.5Hz), 6.90-7.30 (3H, m),
7.54 (1H, d, J=7.5Hz), 9.03 (1H, ブロ-ド s)

製造例 3

クロロギ酸メチル (0.416 g) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を 2-アミノ-6-メチルベンジルアルコール (0.549 g) およびピリジン (0.364 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に氷冷下に滴下する。1 時間攪拌後、混合物を 1 N 塩酸中に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。抽出液を水洗して硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。結晶性残渣を n-ヘキサンで洗浄し、乾燥して、2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルアルコール (0.64 g) を得る。

mp : 111-113°C

IR (ヌジ-ル) : 3450, 3260, 1685, 1602,

1580, 1540 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.36 (3H, s), 2.46 (1H, t, J=6Hz), 3.73 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=6Hz),

6.87 (1H, d, J=7.5Hz), 7.11 (1H, t, J=7.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.40-7.70 (1H, ブロ-ド s)

製造例 4

製造例 3 と同様にして、2-メチル-6-第三級ブトキシカルボニルアミノベンジルアルコールを得る。

mp : 96-98°C

IR (ヌジ-ル) : 3450, 3320, 1695, 1600, 1580, 1520 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.50 (9H, s), 2.40 (2H, s), 4.73 (2H, d, J=6Hz), 6.80-7.63 (4H, m)

製造例 5

2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルアルコール (29.19 g) の塩化メチレン (290 ml) 中懸濁液に、塩化チオニル (11.46 ml) を室温で滴下し、この混合物を 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下に留去した後、残渣に n-ヘキサンを加えて沈殿を生成せしめる。沈殿を濾取、乾燥して、2-メチル-6-メトキシカルボニルアミ

-15-

ノベンジルクロライド (28.26 g) を得る。

IR (ヌジ-ル) : 3975, 1680, 1595, 1580,

1520 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.42 (3H, s), 3.78 (3H, s),

4.65 (2H, s), 6.55-7.00 (1H, ブロ-ド s),

7.00 (1H, dd, J=2Hz および 7.5Hz), 7.25

(1H, t, J=7.5Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.5Hz)

製造例 6

製造例 5 と同様にして、2-メチル-6-第三級ブトキシカルボニルアミノベンジルクロライドを得る。

mp : 75-76°C

IR (ヌジ-ル) : 3355, 1685, 1600, 1582,

1510 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.52 (9H, s), 2.42 (3H, s),

4.67 (2H, s), 6.60 (1H, ブロ-ド s), 7.0 (1H,

d, J=7.5Hz), 7.40 (1H, t, J=7.5Hz), 7.80

(1H, d, J=7.5Hz)

製造例 7

2,3-ジアミノピリジン (1.09 g) のメタ

ノール (22 ml) 溶液に、2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルクロライド (2.14 g) および炭酸カリウム (1.38 g) を室温で加え、混合物を 1.5 時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液中のメタノールを減圧下に留去する。残渣をシリカゲル (30 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールとの混液 (100:1) で溶出して結晶性生成物を得る。結晶をジイソプロピルエーテルで粉碎して、2-アミノ-3-(2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルアミノ)ピリジン (1.44 g) を得る。

mp : 176-178°C

IR (ヌジ-ル) : 3445, 3290, 3125, 1730, 1645,

1590 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.33 (3H, s), 3.58 (3H,

s), 4.08 (2H, d, J=5Hz), 4.52 (1H, t,

J=5Hz), 5.40 (2H, s), 6.37-6.57 (1H, m),

6.67-6.82 (1H, m), 6.90-7.40 (4H, m),

8.77 (1H, s)

-16-

-17-

-18-

製造例 8

2-アミノ-3-(2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルアミノ)ピリジン(180mg)および3-メシルオキシ-5-ヘキシン-2-オン(120mg)のメタノール(0.36ml)およびクロロホルム(0.36ml)中混合物を20時間還流する。冷後、混合物にクロロホルムを加え、この混合物を炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄する。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲル(4g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して油状生成物を得る。残渣をジエチルエーテルで粉碎して、8-(2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルアミノ)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(127mg)を得る。

mp : 149-150°C

IR (ヌジヤ-ル) : 3370, 3290, 1730, 1610, 1590, 1560, 1540 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 2.06 (1H, t, J=3Hz), 2.36

(6H, s), 3.66 (3H, s), 3.73 (2H, d, J=3Hz), 4.35 (2H, d, J=4.5Hz), 4.85 (1H, t, J=4.5Hz), 6.35 (1H, d, J=7Hz), 6.76 (1H, t, J=7Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.25 (1H, t, J=7Hz), 7.43-7.85 (3H, m)

製造例 9

8-(2-メチル-6-メトキシカルボニルアミノベンジルアミノ)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(92.2g)の塩化メチレン(920ml)溶液にトリメチルシリルエーゾド(72.4ml)を20-30°Cで滴下する。混合物を5時間還流後、油浴を取り除き、還流下にメタノール(90ml)を滴下する。室温で40分間攪拌後、溶媒を減圧下に留去する。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を分取して水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去し、残渣をエタノールで粉碎して、8-(2-メチル-6-アミノベンジルアミノ)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ

-19-

[1,2-a]ピリジン(61.8g)を得る。

mp : 199-201°C

IR (ヌジヤ-ル) : 3420, 3310, 3290, 3220, 1620, 1545 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.27 (6H, s), 2.91 (1H, t, J=3Hz), 3.85 (2H, d, J=3Hz), 4.30 (2H, d, J=5Hz), 4.98 (2H, s), 5.61 (1H, t, J=5Hz), 6.23-7.03 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=7.5Hz)

製造例 10

2,3-ジアミノピリジン(5.0g)および炭酸カリウム(6.3g)のメタノール(100ml)中懸濁液に2-メチル-6-第三級ブトキシカルボニルアミノベンジルクロライド(11.7g)を加え、室温で半時間攪拌する。混合物を水中に注ぎ、酢酸エーテルで抽出する。有機層を分取して水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去し、残渣をジオキサンで粉碎して、2-アミノ-3-(2-メチル-6-第三級ブトキシカルボニルアミノベンジルアミノ)ピリジン(10.65g)

-20-

を得る。

mp : 151-153°C

IR (ヌジヤ-ル) : 3440, 3390, 3320, 3280, 3150, 1718, 1645, 1600, 1585, 1545, 1520 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.46 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.31 (1H, t, J=5Hz), 4.19 (2H, d, J=5Hz), 4.26 (2H, s), 6.73-6.79 (1H, m), 6.99 (2H, t, J=8Hz), 7.24 (1H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, s), 7.62-7.69 (2H, m)

製造例 11

2-アミノ-3-(2-メチル-6-第三級ブトキシカルボニルアミノベンジルアミノ)ピリジン(0.9g)および3-メシルオキシ-5-ヘキシン-2-オン(0.52g)のメタノール(1.8ml)溶液を40時間還流する。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出する。有機層を分取して硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去する。残渣をエタノール(3.6ml)に溶解し、これに20%エタノール性塩

化水素(4 ml)を滴下する。混合物を5時間攪拌後、生成する固体を濾取する。得られる結晶を炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムとの間に分配する。有機層を分取して硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去し、残渣をエタノールで粉砕して、8-(2-メチル-6-アミノベンジルアミノ)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.34 g)を得る。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.27 (6H, s), 2.91 (1H, t, J=3Hz), 3.85 (2H, d, J=3Hz), 4.30 (2H, d, J=5Hz), 4.98 (2H, s), 5.61 (1H, t, J=5Hz), 6.23-7.03 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=7.5Hz)

実施例 1

8-(2-メチル-6-アミノベンジルアミノ)-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(6.11 g)のクロロホルム(183 ml)溶液に、(S)-2-アセトキシプロピオニルクロライド(3.16 g)を5°Cで滴下

し、混合物を40分間攪拌する。溶媒を減圧下に留去する。8-[2-メチル-6-{(S)-2-アセトキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの残渣にメタノール(244 ml)を加え、これに炭酸カリウム(4.42 g)の水溶液(13 ml)を室温で滴下する。混合物を45分間攪拌後、沈殿を濾取、乾燥して、8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(7.40 g)を得る。

mp: 196-202°C (分解)

IR (スジ-ル): 3375, 3230, 1690, 1600, 1585, 1560, 1530 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 1.28 (3H, d, J=7Hz), 2.11 (1H, t, J=3Hz), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.63 (2H, d, J=3Hz), 4.14-4.37 (3H, m), 5.20 (1H, t, J=5Hz), 6.07 (1H, d, J=7Hz), 6.59 (1H, t, J=7Hz), 7.03 (1H, d, J=7Hz),

-23-

7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, d, J=7Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 9.93 (1H, s)

$[\alpha]_D^{22} = -75.8^\circ$ [C=1.11, CHCl₃:EtOH(99.5:0.5)]

実施例 2

実施例 1と同様にして、8-[2-メチル-6-{(R)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを得る。

mp: 180-197°C (分解)

IR (スジ-ル): 3390, 3330, 3300, 1680, 1560 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ): 1.3 (3H, d, J=6Hz), 2.06 (1H, t, J=3Hz), 2.25 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.60 (2H, d, J=3Hz), 4.10-4.53 (3H, m), 5.20 (1H, d, J=5Hz), 6.10 (1H, d, J=7.5Hz), 6.60 (1H, t, J=7Hz), 6.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16 (1H, d, J=7Hz), 7.34 (1H, d, J=7Hz), 7.67 (1H, d, J=7.5Hz), 9.52 (1H, s)

$[\alpha]_D^{24} = +58.3^\circ$ [C=1.02, CHCl₃:EtOH(99.5:0.5)]

-24-

実施例 3

8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(51.58 g)のエタノール(277 ml)中混合物に、5.14 N エタノール性塩化水素(26.7 ml)を室温で滴下する。混合物を1時間攪拌後、生成する固体を濾取して、8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩(46 g)を得る。

mp: 217-218°C

$[\alpha]_D^{28} = -15.9^\circ$ (C=1.0, H₂O)

光学純度 = 99.02% ee (chiral, HPLC)

IR (スジ-ル): 3260, 3120, 3050, 2750, 2700, 2660, 1675, 1620, 1585, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.23 (3H, d, J=7.8Hz), 2.41 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.16 (1H, t,

J=2.6Hz), 4.06-4.16 (3H,m), 4.38 (2H,d,
J=3.9Hz), 6.80 (1H,ブロード s), 7.03 (1H,d,
J=7.90), 7.09 (1H,d,J=7.20), 7.25 (1H,
t,J=7.90), 7.37 (1H,t,J=6.50), 7.50
(1H,d,J=7.20), 8.02 (1H,d,J=6.50), 9.50
(1H,s), 14.82 (1H,ブロード s)

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_4O_2$ として、

計算値 : C: 63.99, H: 6.10, N: 13.57,

Cl: 8.59

実測値 : C: 63.85, H: 6.15, N: 13.42,

Cl: 8.82

実施例 4

8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロ
キシプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3
-(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,
2-a]ピリジン(15g)のエタノール(350ml)
中混合物に、メタンスルホン酸(2.59g)のエ
タノール(25ml)溶液を室温で滴下し、次いで混
合物を4時間攪拌する。生成する固体を濾取して、
8-[2-メチル-6-{(S)-2-ヒドロキ

シプロピオニルアミノ}ベンジルアミノ]-3-
(2-プロピニル)-2-メチルイミダゾ[1,2
-a]ピリジン・メタンスルホン酸塩(14.85g)
を得る。

mp : 208-214°C

$[\alpha]_D^{30} = -12.7^\circ$ (C=1.0, H₂O)

光学純度 = 96.04% ee (chiral, HPLC)

IR (ヌメル) : 3290, 3240, 2690, 1680, 1580,
1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.20 (3H,d,J=6.8Hz),

2.26 (3H,s), 2.40 (3H,s), 2.49 (3H,s),

3.17 (1H,t,J=2.5Hz), 4.04-4.13 (3H,m),

4.35 (2H,d,J=3.9Hz), 6.16 (1H,ブロード s),

7.07-7.16 (2H,m), 7.30 (1H,t,J=8Hz),

7.40 (1H,t,J=7Hz), 7.55 (1H,d,J=7Hz),

8.07 (1H,d,J=7Hz), 9.47 (1H,s), 13.94

(1H,ブロード s)

元素分析 $C_{23}H_{28}N_4O_5S$ として、

計算値 : C: 58.46, H: 5.97, N: 11.86,

S: 6.78

-27-

-28-

実測値 : C: 58.64, H: 5.97, N: 11.38,

S: 6.72

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高

